

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

ES

11

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

474039

NUMERO	474039
FECHA DE PRESENTACION	7 Oct 1973

A1

20 PRIORIDADES:	21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD: A61K	

24 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la obtención de 4-(p-clorobenzoil)-feno- xiisobutirato de N-bencidril-N'-trans-cinnamilpiperacina"

71 SOLICITANTE (S)
ROCADOR S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
calle Sagasta, nº 13, MADRID

72 INVENTOR (ES)
D. Dionisio Martín Aedo

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

R-1221-982

UNE A - 4 MOD. 3105

UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de ROCADOR S.A., de nacionalidad española, domiciliada en calle Sagasta, nº 13, MADRID, por "Procedimiento para la obtención de 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutirato de N-bencidril-N'-trans-cinnamilpiperacina" - , -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere, como su enunciado indica, a un procedimiento para la obtención de 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutirato de N-bencidril-N'-trans-cinnamilpiperacina, producto de destacada actividad hipolipémica. - - -

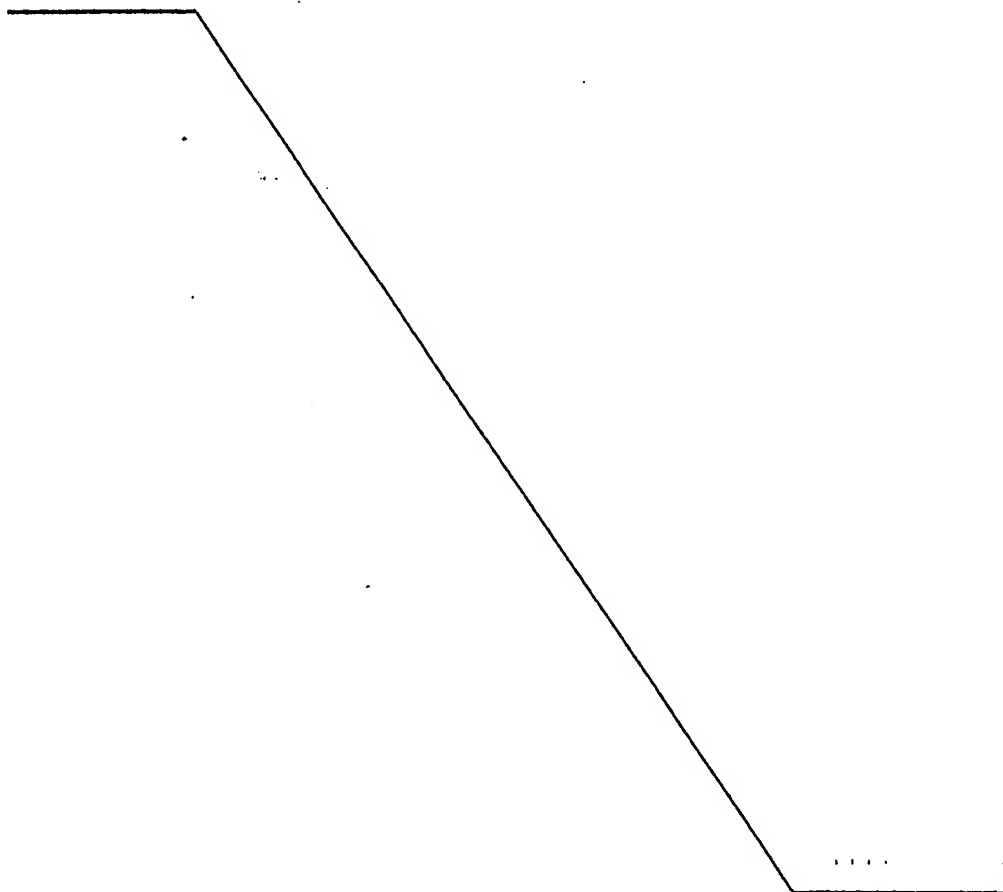
La invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutirato de N-bencidril-N'-trans-cinnamilpiperacina caracterizado por hacerse reaccionar ácido 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutírico con N-bencidril-N'-trans-cinnamilpiperacina en el seno de un disolvente inerte en ebullición, tal como benceno o isopropanol, por ejemplo. - - - - -

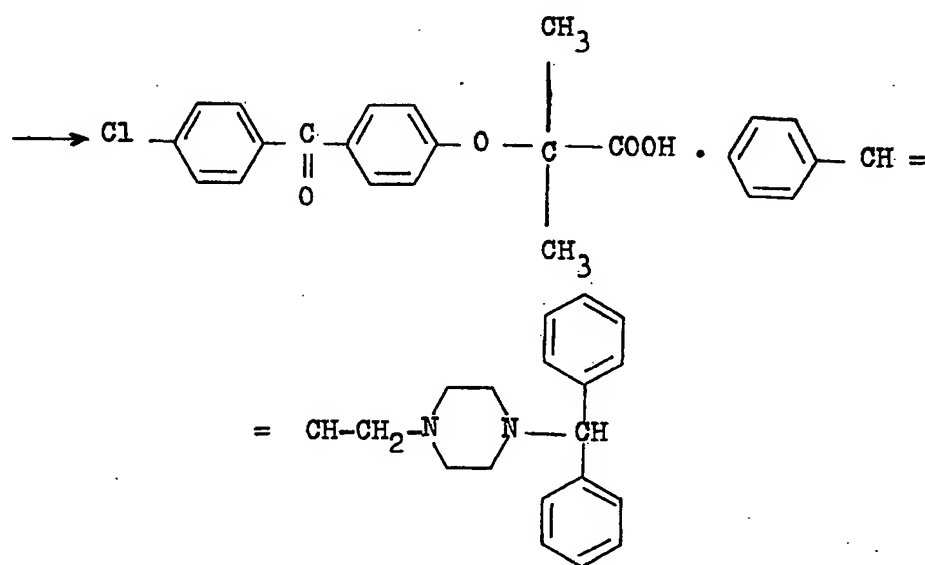
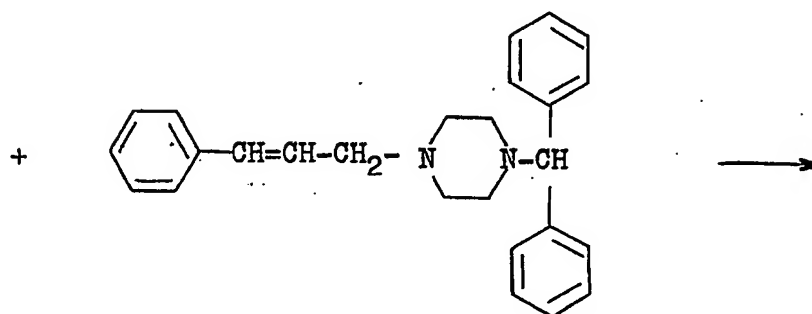
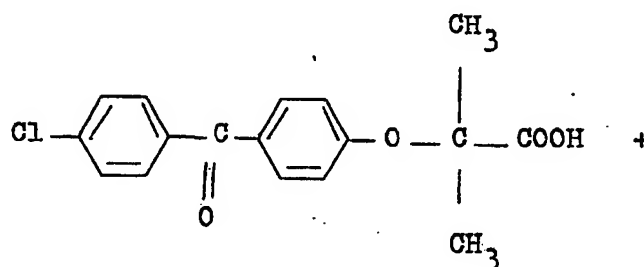
Su realización se conduce preferentemente añadiendo el ácido y la base al disolvente, calentando hasta disolución

total y manteniendo a ebullición la solución durante unos minutos seguido de posterior aislamiento de la sal mediante adición de un disolvente inerte y neutro en el que la sal sea poco soluble, por ejemplo éter etílico y finalmente enfriando para lograr la cristalización. - - - - -

El producto así obtenido se recrystaliza en una mezcla de isopropanol y éter etílico. - - - - -

El procedimiento de la obtención responde al siguiente esquema: - - - - -





Para facilitar la comprensión de las ideas expuestas, a continuación se describe un ejemplo de realización de la presente invención, que, por su carácter ilustrativo, debe considerarse desprovisto de alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO

En un erlenmeyer de 250 ml. se colocan 6,37 grs. (0,02 mol) de ácido 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutírico y 7,37 gr. (0,02 mol) de N-bencidril-N'-trans-cinnamiltiperacina. Se añaden 20 ml. de benceno, se calienta la mezcla y una vez lograda total disolución, se mantiene a ebullición unos minutos. Se deja enfriar ligeramente la solución y se le añaden 80 ml. de éter etílico, dejándose a continuación una noche en refrigerador. A la mañana siguiente se filtran los cristales, se lavan con éter etílico y se secan a vacío. - - - - -

Se obtiene así 12,6 gr. que se recristalizan en mezcla 25 ml. de isopropanol - 70 ml. de éter etílico para dar 9,84 gr. de cristales blancos que funden a 127 - 128°C. - - -

Se comprobó su entidad con ayuda de: - - - - -

Análisis elemental.-

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>	<u>Cl</u>
porcentajes teóricos	75,18	6,3	4,07	5,16
porcentj. determ. experim.	75,08	6,37	3,95	5,06
	75,28	6,36	4,00	5,12

Cromatografía capa fina.-

Cromatografía en Gel de Silice fluorescente a 254 nm. del producto obtenido, usando como eluyente Benceno Metanol (9:1) frente a standards de ácido y base, separa ambos componentes que se detectan por observación directa bajo luz 250 nm. y posterior revelado: Con reactivo Dragendorff se revela la base (color naranja). Con azul de bromofenol se revelan ambos, ácido y base, (amarillo el ácido, intensificando el color azul la base). - - - - -

Titulación de la base.-

Valoración por volumetría en medio anhidro de la base da un contenido de sal pura de 98,88% - - - - -

Espectroscopia IR.-

El registro IR del producto obtenido demuestra la no presencia de ácido 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutírico libre por la desaparición de las bandas: - - - - -

- vibraciones de tensión del enlace O-H asociado del grupo carboxílico que el ácido libre presenta desde 3300 cm^{-1} hasta 2500 cm^{-1} . - - - - -

- vibraciones de tensión del enlace C=O del grupo carboxílico que el ácido libre presenta a 1740 cm^{-1} . - - - - -

Ambas desapariciones justificadas por la conversión en ión carboxilato. - - - - -

Estudios farmacológicos

A tres grupos de 6 ratas blancas de unos 200 grs. de peso se les administró diariamente y durante 6 días, por vía oral, con sonda, y en suspensión en goma arábica; 1) 100 mg/kg. de 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutirato de isopropilo, 2) 50 mg/kg. de 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutirato de cine-rizina) y 3) suspensión de goma arábica del mismo volumen que los grupos anteriores. - - - - -

Efectuados los análisis séricos a los seis días, se obtuvieron los siguientes valores: - - - - -

	<u>Colesterol</u>	<u>Triglicéridos</u>
grupo 1) .	52 mg/100 cc.	250 mg/1000 cc.
grupo 2)	51 mg/100 cc.	247 mg/1000 cc.
grupo 3)	84 mg/100 cc.	350 mg/1000 cc.

con lo que se demuestra una clara actividad hipolipémica del 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutirato de cinnaricina. - - - -

Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrán intro-ducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experien-cia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad. - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutirato de N-bencidril-N'-trans-cinnamylpiperacina, caracterizado por hacerse reaccionar el ácido 4-(p-clorobenzoil)-fenoxiisobutírico con cantidad equimolecular de N-bencidril-N'-trans-cinnamylpiperacina en el seno de un disolvente inerte a ebullición. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 4-(p-CLORO-BENZOIL)-FENOXIISOBUTIRATO DE N-BENCIDRIL-N'-TRANS-CYNNAMILPIPERACINA" - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID - 7 OCT. 1978

P. A. M. CURELL SUÑOL

